

Actualidad en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica

Drs. José Terán Dávila, Alejandro D. Teppa Garrán.

Servicio de Investigaciones y Docencia. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas

INTRODUCCIÓN

En un destacado trabajo publicado por Yabur (1), bajo el título de Epidemiología de la menopausia en Venezuela, señala que con el aumento de la expectativa de vida de la población femenina mundial, estimada en 82 años para los países desarrollados y 75 años para Venezuela, también han surgido muchas enfermedades crónicas que no hacían su aparición cuando la expectativa de vida era menor. En efecto, la osteoporosis es una de esas entidades degenerativas que afecta a hombres y mujeres, pero particularmente a éstas y de manera puntual después de la menopausia, debido al hipostrogenismo de fondo y a las secuelas metabólicas que ocurren como consecuencia de éste.

La población mundial general está creciendo a una tasa de 2,5 % anual y la mayor de 60 años lo hace a razón de 2,5 % interanual. Para Venezuela, el ritmo de crecimiento general es de 2,05 % y 1,2 %, respectivamente, aunque con tendencia a un aumento en la tasa de crecimiento de las personas mayores de 60 años (2). En un informe publicado por la Oficina Central de Estadística e Informática (OCEI) sobre las estimaciones y proyecciones de la población venezolana para el año 2035 (3), se señala que para esa fecha la población total de Venezuela estará en el orden de 38 a 39 millones de habitantes con una población femenina cercana a los 20 millones y de éstas, no menos de 7 millones serán mujeres mayores de 45 años de edad. En definitiva, esto indica que para esa fecha, una mujer de cada tres será posmenopáusica y por esa razón es urgente y necesario

emprender una estrategia nacional en política de salud para asistir a ese grupo etario que padecerá de enfermedades propias de esa edad, pero particularmente prevenir la aparición de muchas de ellas, especialmente la osteoporosis.

Mediante estudios de prevalencia de la osteoporosis basados en la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que el 30 % de las mujeres caucásicas y el 20 % de las latinoamericanas en Estados Unidos presentan osteoporosis, y un 54 % adicional tiene osteopenia, lo que traduce la existencia de 10 millones de mujeres con osteoporosis mientras 18 millones tienen osteopenia (4). Por su parte, en México se reporta una prevalencia de osteoporosis de 16 %, así como de 57 % en lo referente a baja densidad ósea (5). Adicionalmente, como la prevalencia se incrementa con la edad, a los 45 años la frecuencia de 25 %, puede inclusive duplicarse después de los 60 años (2).

El hueso, como tejido vivo, reemplaza continuamente al tejido óseo en un proceso conocido como remodelado óseo. En efecto, el hueso presenta constantemente la modulación interna del control celular, que mediante diferentes procesos de formación y resorción ósea, renueva constantemente su estructura. De manera más específica, el osteocito, moviliza el componente mineral y modula la actividad de las otras células, en tanto que los osteoclastos controlan la fase de resorción, mediante la erosión de una cavidad característica sobre la superficie trabecular, llamada laguna de Howship y finalmente, los osteoblastos, producen la matriz orgánica para restaurar el hueso reabsorbido (6,7). En los adultos jóvenes, existe un equilibrio entre ambas fases hasta aproximadamente los 25 años de edad, cuando se alcanza la máxima concentración mineral ósea conocida como "pico de masa ósea". Posteriormente, la resorción prevalece sobre la

Recibido: 12-06-03

Aceptado para publicación: 24-10-03

formación ósea y comienza una pérdida gradual de la masa de los huesos. Inicialmente, desaparece sólo el 1 % anual del hueso trabecular, que se incrementa hasta 3 % a 4 % en los primeros 5 a 7 años posteriores a la menopausia, para luego descender nuevamente hasta 1 % a 1,5 % anual, en tanto que la velocidad de disminución de la masa ósea del esqueleto compacto cortical es menor (8). La afección predominante del hueso esponjoso se debe a que este tipo constituye un menor porcentaje de la masa ósea total, tiene mayor fracción de superficie en proceso de remodelamiento activo y una mayor relación superficie/ volumen que el hueso compacto, y esta es la razón por la cual los huesos vertebrales son los más sensibles al proceso osteoporótico y por ende, a presentar mayor probabilidad de fracturas. La evidencia existente, sugiere que la importante disminución de la masa ósea durante la menopausia está dada por el incremento en la resorción, quizás por una mayor sensibilidad a las hormonas y factores que favorecen a este fenómeno.

Clásicamente se define a la osteoporosis como una enfermedad ósea sistémica caracterizada por menor masa y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, consistente con trabéculas óseas más delgadas y con discontinuidad en su extensión, lo que condiciona mayor fragilidad del hueso y predisposición a fracturas (7). La última conferencia consenso sobre osteoporosis en el año 2001, la define como un trastorno esquelético caracterizado por un compromiso en la fuerza ósea que predispone a las personas a un aumento en el riesgo de fractura (4). Mientras la Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga como osteoporosis, cuando el valor de densimetría mineral ósea (DMO) por absorciometría dual de rayos x (DEXA) es inferior a -2,5 desviaciones estándar (DE), con respecto a jóvenes blancas (T-Score). No obstante, no está claro cómo aplicar este mismo criterio a hombres o niños, o entre diferentes grupos étnicos.

De esta manera, debido al gran impacto que ejerce la osteoporosis posmenopáusica en la población, por sus implicaciones económicas y sobre la salud, se ha creado la urgente necesidad de contar con tratamientos efectivos porque, y a manera de ejemplo, es un hecho sobradamente conocido que en el proceso de recuperación de la fractura de cadera, en la mayoría de los casos, es difícil recobrar la independencia previa en lo relativo al desempeño de actividades de la vida diaria.

Por estas razones la terapia farmacológica está indicada en pacientes con osteoporosis, detectada

por el valor de DMO por DEXA con T-Score inferior a -2,5 DE, con osteopenia (T-Score entre -1 hasta -2,4 DE) con factores de riesgo presentes, con valores superiores a -1 DE pero con remodelado óseo exagerado o cuando las medidas preventivas son inefectivas y la pérdida ósea continúa.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se pueden ubicar en dos grupos, los que aumentan la formación ósea y aquellos que disminuyen la resorción ósea. Entre los primeros, destacan los esteroides anabolizantes, el fluoruro sódico y la parathormona, mientras que en el grupo de los agentes antiresorción cabe nombrar a los estrógenos, los bifosfonatos, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs), la tibolona y la calcitonina. Estos medicamentos, ya sean, en forma individual o en combinaciones entre ellos, disminuyen el riesgo de fracturas en una medida muy superior al incremento de la DMO. Aunque es difícil explicar esta paradoja, muchas de estas drogas normalizan el proceso de remodelado óseo y previenen también las alteraciones de la microarquitectura. En este sentido, existe en la actualidad una teoría que cobra fuerza: "la resistencia del hueso depende de dos factores principales interdependientes: cantidad y calidad del hueso". Por consiguiente, la densidad ósea sola no representa la integridad estructural y la fuerza del hueso, es decir, la estructura interconectada, o microarquitectura ósea, es responsable en gran parte de la resistencia del hueso. Por tanto, la protección de la arquitectura ósea preserva la fortaleza del hueso, por lo que será menos probable que se fracture como consecuencia de traumatismos menores.

Los fármacos antiresorción alcanzan con facilidad el umbral requerido para prevenir la resorción ósea sobre el hueso esponjoso, como las vértebras; no obstante, para reducir las fracturas en las zonas de hueso cortical, como la cadera, es necesario incrementar la DMO a través de un agente antiresorción potente o un estimulador de la formación ósea y que al mismo tiempo mejore la calidad del hueso (9).

Es importante dejar bien claro que aún no es posible con los fármacos que se disponen en la actualidad llegar a la recuperación total del hueso, por ello es más importante la prevención que el tratamiento de la osteoporosis.

Prevención de la osteoporosis posmenopáusica

Sin duda alguna que la mejor terapia para la osteoporosis es la prevención, que está dirigida a optimizar el capital óseo, idealmente desde la vida

intrauterina y el crecimiento, pero de manera más consistente desde la adolescencia, mediante el aporte suficiente de calcio y vitamina D, ejercicios físicos, supresión de factores de riesgo, una dieta balanceada y evitando períodos no fisiológicos de amenorrea prolongada. Es decir, el objetivo primario debe ser alcanzar un buen desarrollo del pico de masa ósea y, luego, detener la pérdida temprana que se acelera con la posmenopausia (10). De esta manera, y ante una masa ósea disminuida durante la menopausia, en líneas generales, el objetivo de la terapia es reducir el riesgo de fracturas al mejorar la calidad del hueso y, por ende, aumentar la expectativa de vida y su disfrute. Durante este período también se deben aconsejar las medidas preventivas generales, como eliminación de los factores de riesgo, informar, mejorar la dieta, eliminar el hábito tabáquico, tener un aporte adecuado de calcio con vitamina D y mayor actividad física (11). También hacer énfasis en la prevención de las caídas, tomando medidas tan sencillas como el uso de lentes con fórmula adecuada, disponer de buena iluminación en la vivienda, colocar agarraderas en los baños, mantener caminos despejados y sin obstáculos, así como extremar las medidas en los casos en que el paciente tome hipotensivos o sedantes.

Suplementos con minerales de calcio

Las recomendaciones dietéticas diarias de calcio, dictadas por la Academia Nacional Americana de Ciencias para mujeres mayores de 51 años, son de 800 mg al día, que se deberían elevar hasta 50 % a 100 % en mujeres sin terapia hormonal de reemplazo (THR), lo que supone una ingesta cálcica de 1 200 mg a 1600 mg, para así compensar la menor absorción intestinal de calcio y el aumento de su eliminación (12).

Las fuentes naturales son amplias, aunque usualmente se hace necesario administrar suplementos con sales de calcio, para evitar el balance negativo del mismo. Además, la suplementación del calcio generalmente no presenta peligros y es bien tolerada, aunque en muy pocas ocasiones se puede presentar estreñimiento, flatulencia o cálculos renales (13). En efecto, Curhan y col. (14), indican que los suplementos de calcio aumentan el riesgo de presentar cálculos renales, especialmente las sales a base de oxalato y recomiendan aumentar el calcio de la dieta, al ingerir yogurt, leches, cereales y bebidas fortificadas para satisfacer las necesidades diarias de calcio y disminuir la dosis de los suplementos. La dosis al momento de acostarse puede contrarrestar

la movilización y excreción de calcio, mediada por la hormona paratiroidea, que ocurre durante la noche (15,16).

Se estiman necesarios 1500 mg al día de calcio elemental en pacientes posmenopáusicas sin THR. Las necesidades diarias de calcio para pacientes con THR descienden a 1000 mg, debido a que los estrógenos garantizan una mejor absorción y retención del mineral. Es importante indicar que las dosis diarias recomendadas para las adolescentes se estiman entre 1200 a 1500 mg (17).

La vitamina D

En poblaciones de diferentes áreas geográficas, consideradas de buena exposición solar, sorpresivamente, se han encontrado niveles séricos de calcidiol menores a 20 ng/mL, que es el límite inferior para personas mayores de 65 años, cuya causa puede involucrar una deficiencia de la enzima 1-alfa-hidroxilasa del riñón, lo que refleja una menor cantidad de 1,25-OH-colecalciferol (calcitriol) y en consecuencia, una menor absorción intestinal de calcio (18). Pero especialmente, la vitamina D es de utilidad en ancianos internados en centros hospitalarios o reclusos en casa-hogar, debido a que usualmente tienen poca exposición solar y baja ingesta del mineral en la dieta. Es importante considerar que la vitamina D se puede combinar con los estrógenos, los bifosfonatos o las sales de calcio para obtener un efecto sinérgico. Las recomendaciones diarias de la vitamina D, para mujeres mayores de 51 años, son de 5 mg de colecalciferol, equivalentes a 200 UI de vitamina D, que se eleva razonablemente hasta 400 UI en pacientes con deficiencia o sin uso de THR (12). Aunque no son extensas las fuentes naturales de la vitamina D (mantequilla, yema de huevo y aceite de pescado), ciertos cereales y leches están fortificados y son suficientes para garantizar una ingesta adecuada. Los análogos de la vitamina D usados de manera más habitual en algunos países son alfalcidol y calcitriol. También se ha empleado, y con mucho éxito, la vía parenteral a través de la suplementación de vitamina D₂ mediante inyección intramuscular (19).

Los estrógenos

Los estrógenos producen claramente disminución de la resorción ósea, reducción de los niveles de citoquinas, incremento de la DMO y reducción del riesgo de fracturas. Constituyen la terapia de primera línea para la prevención de la osteoporosis posmeno-

páusica, porque además ofrecen otros beneficios al corregir el hipoestrogenismo. Como se ha observado que la pérdida ósea es mayor en mujeres delgadas, el beneficio de esta terapia sobre el hueso es mayor en este grupo.

Los estrógenos producen un incremento del 5 % al 10 % de la DMO con 1 a 3 años de tratamiento y diversos estudios clínicos han mostrado que la THR reduce el riesgo de fracturas de cadera en 30 %, mientras que las fracturas vertebrales disminuyen hasta un 50 % (20). Los tipos de estrógenos y dosis más usados son: los estrógenos equinos conjugados (EEC) (0,3-0,625 mg), 17b-estradiol oral (1-2 mg), 17b-estradiol en parches transdérmico (0,25-0,5 mg), 17b-estradiol en gel transdérmico (1,25-2,5 mg) y hemihidrato de estradiol por pulsos nasales (150-300 mg), los cuales se administran en diferentes esquemas y usualmente, en los casos de útero intacto, acompañados de acetato de medroxiprogesterona (AMP) cíclica o continua (2,5-5 mg al día), u otros progestágenos como noretisterona, dihidrogesterona, trimegestona o la progesterona micronizada (21).

El aumento de la DMO con la terapia estrogénica ha demostrado ser de la misma magnitud aun en mujeres mayores de 65 años. Más aún, los beneficios de los estrógenos sobre el hueso se observan, principalmente, durante los primeros 18 meses de tratamiento, después de lo cual los cambios en la DMO se nivelan (22). No obstante, aunque en muchos casos se detecta este equilibrio con el tiempo en la respuesta al estrógeno, se recomienda mantener la terapia, porque se sabe que al suspenderse, la pérdida de hueso se acentúa. En cuanto a la duración total de la terapia existe una gran controversia, aunque la mayoría de los clínicos la emplean durante un máximo de 5 años, con controles anuales estrictos (historia clínica, laboratorio, mamografía, ultrasonido transvaginal, citología, índice de maduración celular y colposcopia) (23). En cualquier caso, la decisión acerca de la suspensión de la terapia estrogénica no debe ajustarse a un patrón cronológico rígido y de carácter general, sino sujeto a la indicación primaria del tratamiento, la evolución clínica de la paciente y el balance riesgo-beneficio continuo del tratamiento.

No olvidar que para considerar la aplicación de los estrógenos en una paciente, previamente se debe realizar un estudio clínico exhaustivo con la finalidad de balancear los riesgos y beneficios de la terapia, por consiguiente, se recomienda tener en cuenta los recientes estudios prospectivos, doble ciego, con estrógeno-progestágenos, aleatorios y comparados

con placebo. El primero es el estudio de “estrógenos más progestinas de la enfermedad cardíaca” (*HERS*, por sus siglas en inglés), dirigido a la prevención secundaria de enfermedad cardiovascular en mujeres portadoras de enfermedad coronaria, que muestra un aumento de la frecuencia de un segundo evento coronario durante el primer año de uso en el grupo tratado con THR, aunque luego se revirtió la tendencia, atribuible principalmente a un efecto protrombótico inicial (24). El otro, es el proyecto “iniciativa por la salud de la mujer” (*WHI*, por sus siglas en inglés), para la prevención primaria de enfermedad coronaria en mujeres teóricamente sanas, que luego de un período de seguimiento promedio de 5,2 años fue suspendido, porque los riesgos, fundamentalmente el cáncer de mama (RR 1,26) y el aumento del riesgo cardiovascular (RR 1,29), superaron a los beneficios, a pesar de que se encontró también una reducción de la incidencia de fracturas de cadera y columna en 34 % y cáncer colorrectal en 37 % (25). La rama suspendida fue la que utilizó EEC (0,625 mg al día) asociados a AMP (2,5 mg diarios); sin embargo, el estudio de la WHI ha continuado hacia la fecha preestablecida, en el año 2005, con el seguimiento de las pacientes histerectomizadas, quienes reciben sólo estrógenos, porque la incidencia de carcinomas mamarios, infartos del miocardio, accidentes cerebrovasculares y tromboembólicos no superaba, significativamente, a la de aquellas que recibían placebo. Adicionalmente, un segmento del proyecto WHI estudió el efecto de la combinación EEC (0,625 mg/día) y AMP (2,5 mg diarios), durante tres años, sobre la salud general y mental, el sueño, la vitalidad, los síntomas depresivos y la satisfacción sexual, en 8 506 mujeres de 50 a 79 años de edad, en comparación con 8 102 posmenopáusicas que sólo recibieron un placebo, y observaron que esta THR no tiene efectos clínicos significativos sobre ninguno de estos parámetros que evalúan la calidad de vida asociada a la salud (26).

En resumen, aunque estos estudios tienen un marcado sesgo, contradicen los resultados de múltiples estudios observacionales, por tanto, en el momento actual es razonable no iniciar la THR con el objetivo primario de la prevención cardiovascular, restringir el uso de las combinaciones con estrógeno y progestágenos a dosis bajas y períodos cortos, balancear los riesgos y beneficios, individualizar el tratamiento, racionar la administración oral y realizar un seguimiento estricto e integral de las pacientes (27,28).

Los bifosfonatos

Curiosamente, estos compuestos son conocidos en el mundo de la química desde mediados del siglo XIX, cuando se utilizaban como inhibidores de la corrosión o como agentes compuestos en la industria textil, fertilizante o del aceite. Pero, en el campo de la biología, se conocen desde 1968, aunque los estudios de la pasada década han incrementado su interés por ellos (29). Son compuestos que actúan como análogos estables del pirofosfato inorgánico, caracterizados por un enlace fosfato-carbono-fosfato. Este átomo de carbono tiene cadenas laterales (R_1 y R_2), con estructuras variables y mediante sustituciones en estas cadenas laterales se han sintetizado diferentes bifosfonatos. La cadena lateral R_1 con un grupo hidroxilo, es el principal determinante de la afinidad por el mineral óseo, en especial por la hidroxiapatita. Por su parte, la cadena lateral R_2 determina la potencia antiresorción, siendo más potentes los que contienen grupos con nitrógeno (ya sean grupos amino o piridinil), seguido de los que tienen mayor longitud de la cadena. Por consiguiente, actualmente existen tres generaciones de bifosfonatos, cuyas diferencias fundamentales estriban en su eficacia antiresorción, tolerancia y efectos secundarios. Estos agentes reducen la velocidad de resorción del tejido óseo al inhibir a los osteoclastos, además, atenúan la porosidad y las microgrietas sobre el hueso compacto, todo lo cual favorece la mayor mineralización de la matriz ósea y una menor tasa de fracturas (20). Estudios más recientes, señalan que los aminobifosfonatos inhiben además un paso limitante en la vía de formación del ácido mevalónico, que es esencial para la función osteoclástica, de esta manera, se entorpece la actividad de los osteoclastos y se promueve su apoptosis (30).

Debido a la fijación ósea, todos los bifosfonatos tienen tiempos de vida media estimada en meses o años, de modo que el efecto sobre el hueso se debe a la dosis acumulativa. Es importante destacar que los laboratorios recomiendan administrarlos 30 minutos antes del desayuno porque habitualmente se absorbe menos del 1 % del fármaco. No obstante, la ingesta del mismo, una hora antes del desayuno, mejora su absorción hasta el 3 % (31). La toma del medicamento 2 a 3 horas después de las comidas, aunque se encuentre vacío el estómago, ocasiona una menor absorción y biodisponibilidad, por tanto no se recomienda su administración de esta manera. Siempre hay que tener presente que los aminobifosfonatos irritan la mucosa esofágica, por tanto, su

ingesta debe acompañarse con abundante agua, preferiblemente no mineral, y se recomienda no acostarse para evitar el reflujo gastroesofágico. Una vez absorbido, la mayor parte se fija rápidamente en los huesos, en forma similar al calcio y el fosfato. La administración endovenosa está disponible con algunos bifosfonatos, ofreciendo una alternativa en casos severos de intolerancia oral.

El etidronato, el primer bifosfonato sintetizado (en Alemania en 1865), es de reciente aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), el 24-01-2003. Es de administración oral cíclica (8 ciclos de 400 mg diarios durante 14 días, cada tres meses). En general, previene la pérdida de masa ósea en el esqueleto total y en los sitios clínicos relevantes. En efecto, Herd y col. (32), han señalado que después de 2 años de terapia, la DMO de la columna se eleva 3,8 %, mientras la zona del triángulo de Wards, en el fémur proximal, aumenta hasta 3,4 %.

En contraste, los bifosfonatos de segunda generación han mostrado mejor eficacia con menores efectos secundarios indeseables y tienen también la ventaja de una toma continua o intermitente. En este sentido, el alendronato fue el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis. Se utiliza a dosis de 10 mg diarios o 70 mg por semana y 5 mg al día como prevención. La dosis de 10 mg/día durante 2 a 3 años de tratamiento, incrementa la DMO de columna y cadera entre 5 % a 9 %, y reduce el riesgo de fracturas en las zonas con relevancia clínica hasta un 50 % (33, 34). Hosking y col. (35), reportaron que el uso de alendronato, a dosis de 5 mg al día por espacio de 2 años en posmenopáusicas menores de 60 años de edad sin osteoporosis, aumenta la DMO de las vértebras lumbares en 3,5 %. El régimen de 70 mg semanal, es equivalente al de 10 mg diarios, pero además de ser más cómoda su administración también atenúa las molestias gastrointestinales (36).

El Pamidronato es un bifosfonato de segunda generación con un grupo de nitrógeno en su cara lateral, tiene la certificación de la FDA y la particularidad de la administración oral y endovenosa. Recientemente, Brummen y col. (37), evaluaron la eficacia de la administración oral diaria de 150 mg de pamidronato en 78 mujeres posmenopáusicas y 22 hombres con osteoporosis establecida, en un estudio doble ciego y controlado con placebo, y observaron un incremento de la DMO central del 14,3 % en 5 años de tratamiento. La administración

oral intermitente del pamidronato en posmenopáusicas con osteoporosis establecida ofrece excelentes resultados. En efecto, Ryan y col. (38), refieren que la toma de 300 mg diarios durante 1 mes cada 4 meses o de 150 mg al día durante 4 semanas cada 2 meses, durante 2 años de tratamiento, produce un aumento de la DMO de la columna lumbar de 4,64 % y 6,10 %, respectivamente. Asimismo, Heijckmann y col. (39), estudiaron el efecto de la administración intravenosa del pamidronato en 45 posmenopáusicas con osteoporosis y reportaron un incremento de la DMO de las vértebras lumbares desde un T-Score de -3,49 DE, hasta -2,81 DE, promedio, luego de 3 años de tratamiento.

El risedronato, es un potente piridinil bifosfonato de segunda generación, que se une a los cristales de apatita en el hueso y disminuye la tasa de resorción ósea. Fue aprobado el 14-04-2002 por la FDA para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, así como en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Sobre este particular, Fogelman y col. (40), en un estudio multinacional, doble ciego y con placebo, trataron a 179 posmenopáusica con 5 mg diarios de risedronato por 24 meses y encontraron que se elevó la DMO axial en 4 % y en el trocánter femoral en casi 3 %.

Por último, hay que destacar la reciente aparición de bifosfonatos de tercera generación, como el ibandronato, un aminobifosfonato que se está administrando en los ensayos clínicos de fase III, como terapia oral diaria (2,5 mg), o en forma intermitente, a dosis de 20 mg, en días alternos durante 24 días, seguido de 9 semanas de descanso. Con estas terapias, Riis y col. (41), notaron un aumento de la DMO en la columna lumbar de alrededor del 5,5 % y en fémur de 3,4 %, luego de dos años de tratamiento. También es posible la administración endovenosa de ibandronato en regímenes mensuales a trimestrales, a dosis de 0,5 a 2 mg, con excelentes resultados (42,43).

Es muy importante resaltar el bifosfonato de más reciente introducción en el mercado venezolano, el ácido zoledrónico, que se administra por vía intravenosa, a dosis de 0,25 a 1 mg, cada tres meses o 2 mg cada 6 meses. Todos estos esquemas aumentan significativamente la DMO de la columna vertebral y la cadera. Actualmente se está evaluando la eficacia sobre el aumento de la DMO ejercido por la administración intravenosa de 4 mg del ácido zoledrónico, solamente una vez al año, con resultados muy similares a la administración trimestral y semestral, lo cual podría resultar en la forma más

simple y cómoda de profilaxis y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (44). En un reciente estudio de fase II prospectivo, doble ciego y con placebo, fueron evaluadas 351 posmenopáusicas con baja DMO, a las cuales se administró ácido zoledrónico por vía endovenosa durante un año, observándose un incremento de la DMO en columna vertebral de hasta 5,1 % y cadera de 3,5 % en comparación al grupo placebo; pero además, se observó que los marcadores bioquímicos para la resorción ósea se suprimieron significativamente en el grupo tratado (45).

Siempre se debe tener presente que el tratamiento de elección en los casos de osteoporosis inducida por medicamentos (glucocorticoides, hormona tiroidea), son los bifosfonatos (46) y hoy sabemos que la combinación estrógeno-bifosfonato reporta una mínima ventaja en términos de aumento de la DMO, sin mayor influencia en la reducción del riesgo de fracturas. En efecto, Bone y col. (30), indican que el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, durante un período de 2 años, con 10 mg diarios de alendronato o con 0,625 mg al día de EEC, produce cambios en la DMO del fémur proximal de 3,4 % y 4 %, respectivamente, mientras cuando se administran los EEC (0,625 mg/día) asociados al alendronato (10 mg/día), los cambios en la DMO del fémur proximal sólo aumentan hasta el 4,7 %, lo cual no es estadísticamente significativo.

Las estatinas

Estos medicamentos inhiben la acción de la enzima 3-hidroxi-3-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa, que involucra un paso esencial en la vía del mevalonato y son ampliamente usados para tratar la hiperlipidemia. Entre ellas, destacan: cerivastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, simvastatina y lovastatina. En muchos estudios observacionales, las estatinas se han asociado a un riesgo menor de fractura, particularmente de cadera y en varios estudios *in vitro* y en animales, han mostrado un efecto anabólico sobre el hueso, porque pueden estimular la producción de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP siglas en inglés), que son un potente regulador de la diferenciación y actividad de los osteoblastos (47). En la práctica clínica, Funkhouser y col. (48), de manera retrospectiva, determinaron el efecto óseo de las estatinas sobre 983 pacientes (697 hombres y 286 mujeres), luego de 2 años de tratamiento, observando un incremento de la DMO del 5,3 % y una reducción del riesgo de fractura en 50 %. Virola

y col. (49), mediante un estudio prospectivo a 4,5 años, estudiaron los efectos de las estatinas sobre la DMO en 620 posmenopáusicas de 53 a 64 años de edad; sin embargo, no observaron un efecto protector óseo significativo de las mismas. Las diferencias entre estos estudios, quizás puedan explicarse por los diferentes tipos de estatinas utilizados, así como por las distintas dosis necesarias para ejercer sus efectos sobre el hueso.

Ácidos grasos poliinsaturados

Es ampliamente conocido que la suplementación de la dieta con aceite de pescado (ácido eicosapentanoico), ácido gamma-linolénico y ácidos grasos n-3, tienen efecto protector sobre desórdenes cardiovasculares y autoinmunes. No obstante, varios estudios *in vitro*, en animales y otros observacionales, señalan que una dieta con un ratio n-6/n-3 bajo puede tener un efecto beneficioso sobre la DMO (50,51). En efecto, estos productos aumentan la absorción de calcio y la DMO y disminuyen la generación de osteoclastos y reducen los niveles de las citoquinas inflamatorias: interleuquina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral, que actúan desfavorablemente sobre la mineralización ósea (52,53). Kruger y col. (54), estudiaron el efecto de la administración del ácido gamma-linolénico y del ácido eicosapentanoico, sobre 65 posmenopáusicas de edad promedio 79,5 años. Luego de 36 meses de tratamiento, aumentó alrededor del 3 % al 4 % la DMO central y periférica, con cambios favorables en los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (disminución de la osteocalcina y la desoxipiridinolina y elevación de la fosfatasa alcalina específica de los huesos).

La tibolona

La tibolona, es un esteroide sintético derivado de la 19 nortestosterona que ha demostrado tener simultáneamente efectos estrogénicos, progestacionales y androgénicos. La dosis es de 2,5 mg por día y se administra solamente en la posmenopausia (8). Sólo en estudios observacionales la tibolona ha demostrado mejorar la calidad del hueso, fomentando su mineralización, incrementando la DMO en forma comparable a la THR estándar, pero no ha demostrado disminuir los índices de fracturas; sin embargo, aparentemente la droga no tiene efecto sobre la mama y el endometrio. En el endometrio, la tibolona es convertida por la enzima local 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa/isomerasa a un isómero Δ^4 progestacional, que explica su efecto no proliferativo

sobre el endometrio (55). Es interesante señalar que tiene un impacto positivo sobre la libido y la actividad sexual, posiblemente mediado por sus propiedades androgénicas, además tiene efecto estrogénico sobre la vagina y mejora los síntomas neurovegetativos iniciales de la menopausia y produce efectos beneficiosos con relación al riesgo cardiovascular, pues reduce las concentraciones de lipoproteína(a) y aumenta la distensibilidad aórtica, aunque aumenta el colesterol (55,56).

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Los SERMs son compuestos que se unen al receptor de estrógenos y simulan la actividad de ellos en algunos tejidos mientras inhiben su acción en otros. En general, pueden ser usados para el tratamiento de la osteoporosis, equiparando los efectos del estrógeno sobre el perfil lipídico, pero con efectos antiestrogénicos sobre la mama, lo cual induce una importante reducción del riesgo de cáncer sobre este órgano.

El tamoxifeno, es un SERMs derivado del trifeniletileno, que disminuye el riesgo de fracturas osteoporóticas clínicas en 19 %, con indicación especial en el tratamiento del cáncer de mama, pero posee un efecto estrogénico sobre el endometrio que amerita una estrecha vigilancia del mismo, debido a que se ha reportado su asociación en 2,5 veces la posibilidad de provocar hiperplasia y cáncer endometrial (57).

El raloxifeno es un SERMs derivado del benzotifeno, con actividad agonista de estrógenos manifiesta en la regeneración del hueso, en varios pasos del metabolismo de los lípidos séricos, lipoproteínas y fibrinógeno, pero con efectos antagonistas sobre los tejidos endometrial y mamario. Al igual que los estrógenos, el raloxifeno es un agente antiresorción sobre el esqueleto. Los resultados del estudio "evaluación de múltiples consecuencias del raloxifeno" (*MORE*, por sus siglas en inglés), realizado en 180 centros de estudios internacionales en 25 países diferentes que incluyó a 7 705 pacientes con osteoporosis, indican que la terapia con 60 mg de raloxifeno diarios durante 3 años, trajo consigo un incremento de alrededor del 2 % a 3 % en la DMO en columna y cadera, comparada con un placebo y, concomitantemente, ofreció una reducción del riesgo relativo de fractura vertebral de 55 % en las mujeres sin fractura preexistente y en un 30 % en las que tenían una fractura previa con relación al grupo placebo (58).

Además, aunque la terapia durante 4 años no afecta significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en la población con bajo riesgo para coronariopatías, sí lo hace en las que tienen un riesgo elevado para eventos coronarios agudos, así como para prevención secundaria (59).

Por otro lado, el raloxifeno también ha demostrado eficacia en el tratamiento y prevención del cáncer mamario con receptores positivos para estrógenos y en el citado estudio MORE redujo en 76 % el cáncer invasivo de ese órgano, en comparación al grupo control (60). Pero es necesario señalar que el estudio MORE fue realizado en posmenopáusicas viejas que no tenían mayor incremento de riesgo para cáncer de mama y obviamente estos resultados favorables no deben ser extrapolados a las mujeres más jóvenes y con riesgo presente. No obstante esta incógnita pronto será resuelta cuando se conozcan los resultados del estudio de "tamoxifeno y raloxifeno" (STAR, por sus siglas en inglés), que evalúa los efectos del tamoxifeno y raloxifeno en un grupo de 22 000 posmenopáusicas en Estados Unidos y Canadá, en mujeres con riesgo para cáncer de mama.

Otro efecto extraóseo del raloxifeno es sobre el grosor endometrial. En el grupo de pacientes del estudio MORE evaluado durante el uso de ultrasonografía transvaginal se observó que el grupo tratado con ese medicamento presentó el mismo porcentaje de sangrado vaginal que el grupo placebo. Sobre el sistema cardiovascular, el tratamiento con raloxifeno también ha reportado mejoría. En efecto, en una reciente publicación Barreto-Connor y col. (59), han señalado una disminución de eventos cardiovasculares en 40 % de 1 035 pacientes, que en el estudio MORE presentaban elevados factores de riesgo cardiovascular. Aunque no se sabe a ciencia cierta el porqué de este notable beneficio; no obstante, es posible explicarlo porque el raloxifeno disminuye los niveles de LDL colesterol y a diferencia de los estrógenos por vía oral no incrementa los triglicéridos (9), y por otra parte, todo parece indicar que el raloxifeno no modifica los niveles de proteína C reactiva (61), elemento bioquímico que parece ser mejor predictor de los eventos cardiovasculares que el nivel de LDL colesterol (62). Es muy posible que esta incógnita sea resuelta cuando se publiquen los resultados del estudio aleatorio: "uso del raloxifeno como cardioprotector" (RUTH, por sus siglas en inglés) en más de 10 000 posmenopáusicas en 26 países distintos, donde se evalúa si realmente el raloxifeno

posee efectos cardioprotectores en posmenopáusicas con riesgo de enfermedad coronaria (63). Finalmente es necesario recordar que tanto la terapia con estrógenos como con tamoxifeno y raloxifeno incrementan en 1,5 a 3 veces el riesgo relativo de enfermedad tromboembólica, aunque el riesgo absoluto es muy pequeño (60). Es importante advertir a las pacientes la posibilidad de que se presenten calambres en las piernas y calorones, pero leves.

Actualmente se están probando nuevos SERMs derivados del trifeniletileno, como el toremifeno y el ospemifeno, la reciente aparición de SERMs de tercera generación, como el arzoxifeno, que es un análogo del raloxifeno, entre otros nuevos derivados. No obstante, por los momentos, la FDA sólo ha aprobado tres SERMs para el uso clínico: el tamoxifeno para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, el raloxifeno para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y el toremifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado (9).

La calcitonina de salmón

La calcitonina es producida por las células C tiroideas y tiene la función de inhibir la resorción ósea y aumentar la eliminación de calcio por el riñón. El efecto supresor de la resorción ósea se ejerce directamente sobre la actividad de los osteoclastos, en cuya superficie se encuentran receptores para la calcitonina.

La calcitonina de salmón forma parte del arsenal terapéutico desde 1984, aunque la vía de administración subcutánea, el elevado costo y la aparición de efectos secundarios como náuseas y calorones, han impedido un mayor uso de la misma. En 1989, Yabur (64), publica su experiencia con el tratamiento con calcitonina, a dosis de 100 UI al día, por vía intramuscular, en ciclos de 10 días seguidos de 20 días de descanso, durante 6 a 12 meses, sobre 14 posmenopáusicas de 58 a 85 años, con evidencia radiológica de osteoporosis en la columna vertebral, reportando ganancia de la masa ósea sólo en tres pacientes, aunque con mejoría del dolor lumbar y de la limitación funcional en la mayoría de ellas, pero llama la atención la elevada frecuencia de efectos secundarios observados: enrojecimiento facial (92,6 %) y náuseas (21,43 %).

Durante muchos años la calcitonina se usó mayormente en los casos de enfermedad de Paget y de hipercalcemia maligna; no obstante, en diciembre de 1995, apareció la presentación para dosificación nasal, la cual es mejor tolerada. Se indica a dosis de

200 UI diarias, vía nasal, alternando con períodos de descanso. Los resultados son buenos pero menores a los obtenidos con los estrógenos o los bifosfonatos. Aunque su efecto sobre el incremento de la DMO es discreto, sí reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 36 %, pero sin influencia sobre las fracturas periféricas, posterior a 5 años de tratamiento (65). Curiosamente, la calcitonina presenta cierto efecto analgésico, posiblemente mediado por la secreción de endorfinas, lo cual convierte a este medicamento en el ideal para pacientes con osteoporosis y dolor de espalda crónico concomitante (66). La calcitonina también puede administrarse mediante supositorios con excelentes resultados (67).

La paratormona

La paratormona es un polipéptido proveniente de las glándulas paratiroides, que aumenta el calcio sérico mediante la estimulación de la resorción osteoclástica, el incremento de la reabsorción renal del mismo y por fomentar la conversión renal de vitamina D hacia su metabolito activo. Además, favorece el aumento de la DMO sobre el hueso trabecular porque suprime la apoptosis de los osteoblastos, mientras que sobre el hueso compacto tiene poco efecto, o nulos, porque sobre este tipo de hueso incrementa la porosidad (68). Se ha observado que las dosis bajas de paratormona sintética estimulan la formación de hueso, mientras que las dosis altas lo destruyen. En general, a dosis de 20-40 mg aumenta alrededor del 10 % la DMO vertebral con reducción del riesgo de fracturas del 50 %, después de 21 meses de tratamiento. La paratormona tiene los inconvenientes del costo, el uso parenteral diario y la necesidad de vigilar estrechamente las concentraciones de calcio y, además, es importante destacar que el hiperparatiroidismo se asocia a mayor riesgo cardiovascular, por tanto, es aconsejable no utilizar el medicamento en pacientes con antecedentes de patología cardíaca (20).

Teriparatide

La teriparatide, una proteína sintética del segmento aminoterminal de la paratormona recombinante (1-34), es un nuevo agente anabólico usado para el tratamiento de la osteoporosis, que estimula la formación ósea, incrementa la DMO, restaura la arquitectura e integridad ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin ocasionar hipercalcemia. Se administra mediante inyecciones diarias subcutáneas, en dosis de 20 a 40 µg, lo cual facilita la colocación del medicamento

por la misma paciente. Neer y col. (69), evaluaron en un estudio aleatorio y controlado con placebo, el efecto del teriparatide, a dosis de 20 a 40 µg, durante 21 meses, sobre 1 637 posmenopáusicas, reportando un aumento de la DMO vertebral de 9 % a 13 % y femoral de 3 % a 6 %, respectivamente y una disminución del riesgo de fracturas vertebrales (riesgo relativo de 0,35 y 0,31, según la dosis) y no vertebrales (RR 0,46 y 0,47). Por su parte, Zanchetta y col. (70), observaron que el tratamiento con teriparatide a dosis de 20-40 µg, también aumenta significativamente la DMO cortical del radio, luego de 18 meses de tratamiento.

El fluoruro

El fluoruro, a dosis de 75 mg al día promueve incrementos rápidos y elevados de la DMO del hueso trabecular, pero con mayor porosidad del hueso compacto debido a que estimula la formación de hueso nuevo por los osteoblastos; por tanto, el riesgo de fractura aumenta finalmente (71). No obstante, el empleo de dosis menores de fluoruro (50 mg diarios), parece ser beneficioso en términos de aumento de la DMO, al incorporarse el flúor en los cristales de hidroxiapatita del hueso; sin embargo, tampoco se acompaña de la esperada disminución del riesgo de fractura correspondiente (72). También, este fármaco tiene cierta toxicidad que se refleja con síntomas gastrointestinales frecuentes, dolores en extremidades inferiores por fracturas de estrés y alteración del sistema hematopoyético (73,74). Por estas razones, el fluoruro mantiene su condición de droga experimental en los Estados Unidos, aunque se han realizado cientos de ensayos con esta droga para el tratamiento de la osteoporosis desde hace más de 40 años.

Los esteroides anabolizantes

Los esteroides anabolizantes tienen su papel sobre todo en la osteoporosis de aparición tardía. Se administran por vía intramuscular cada 3 semanas, con ciclos de 6 ampollas y descanso durante 18 semanas. Están especialmente indicados como terapia coadyuvante temporal, sobre todo en pacientes con balance nitrogenado negativo (73). Lamentablemente presentan varios efectos secundarios que son ampliamente conocidos, como la retención hidrosalina, hipertensión, androgenización, intolerancia a la glucosa, entre otros.

La hormona de crecimiento

La compleja acción de la hormona del creci-

miento, incluye no solamente su acción sobre el esqueleto, sino que también tiene influencias decisivas sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas, así como sobre la secreción y acción de otras hormonas e interacción sobre el sistema inmune. Sobre el esqueleto, estimula la formación ósea y, además sus acciones sobre el metabolismo proteico derivan en incremento de la masa y fuerza muscular. En general, la mayoría de sus acciones son mediadas por el factor de crecimiento insulínico tipo I (74).

Esta hormona tiene poca aplicabilidad clínica para el tratamiento de la osteoporosis. Aunque tiene efectos tróficos musculares, en el ámbito óseo, aumenta el recambio y ocasiona disminución de la DMO. Este hecho se podría explicar por una pérdida de la eficiencia remodeladora a partir de los 65 años, siendo las respuestas formadoras de hueso al evento de resorción menores. Con base a la evidencia actual, es difícil justificar cierto optimismo en el tratamiento con esta hormona, a dosis tolerables, en monoterapia como asociada a fármacos antiresorción, de la osteoporosis posmenopáusica y senil. El escaso incremento, en la mayoría de los casos no significativo, no justifican el empleo de un fármaco recombinante costoso y de administración parenteral (vía subcutánea diaria) (74). También, es importante destacar, que su empleo es inclusive riesgoso, pues se ha reportado cierta mortalidad en ancianos comprometidos (75).

La ipriflavona

La ipriflavona es un derivado de la isoflavona que inhibe la resorción ósea mediante acciones indirectas en la diferenciación de los preosteoblastos y a través de la modulación de la respuesta de los osteoblastos. Su mecanismo de acción es muy parecido al de los SERMs, por tanto pueden ser catalogados como fitoSERMs. Moscarini y col. (76), han informado un aumento en la DMO de 2 y 5,6 % a los 6 y 12 meses, respectivamente. Mientras, Kropotov y col. (77), reportan un efecto protector óseo de la ipriflavona, muy similar al obtenido con el extracto del ginseng siberiano, en los casos de pacientes con osteoporosis inducida por corticosteroides. Sin embargo, recientemente Alexander y col. (78), comunicaron los resultados de un estudio prospectivo a 4 años, aleatorio, doble ciego y controlado, en el cual administraron 200 mg tres veces al día de ipriflavona o un placebo a 474 posmenopáusicas de 45 a 75 años de edad, con DMO menor de 0,860 g/cm², concluyendo que la iprifla-

va no previene la pérdida ósea ni afecta a los marcadores bioquímicos del remodelado óseo, pero resaltando su asociación con linfocitopenia en un número importante de pacientes (13,2 %). A su vez, Katase y col. (79), observaron una supresión de la pérdida ósea similar al placebo, en un grupo de 89 posmenopáusicas japonesas con el uso de la ipriflavona (600 mg al día).

Los antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos, sólo se mencionan por la importancia de romper el círculo vicioso de dolor, inmovilización y osteopenia.

Monitorización de los cambios óseos durante la terapia

En el ejercicio médico es importante evaluar la eficacia de los tratamientos. En este sentido, conociendo que la terapia para la osteoporosis es a largo plazo, es necesario saber si ella es efectiva, para de lo contrario, modificar la dosis, cambiar de medicamento o combinar distintos fármacos. No obstante, siempre hay que tener presente que el aumento de la DMO en respuesta a los agentes antiresorción son graduales y pequeños, estimados entre 1 % a 3 % anual. Por su parte, la valoración de la DMO presenta una precisión similar en intervalos clínicos menores al año y en forma similar se comportan los cambios de los marcadores bioquímicos (80,81). Los marcadores bioquímicos óseos sirven como complemento de las técnicas densitométricas, ofreciendo información adicional útil para la valoración inicial de las pacientes y para el seguimiento y la valoración del grado de eficacia terapéutica (82). La evaluación de seguimiento también comprende a la historia clínica, el examen físico, mamografía, citología y laboratorio (83,84).

En resumen, la mayoría de los clínicos realiza los controles de DMO cada 1 a 2 años, asociados con pruebas de marcadores bioquímicos cada 6 a 12 meses, pero la DMO inicial es la más importante, pues tiene un valor implícito para concientizar a la paciente acerca de la osteoporosis y motivarla para cumplir el tratamiento. No obstante, los cambios en la terapia no deben realizarse basándose solamente en modestos cambios en la DMO o por modificaciones adversas en los marcadores bioquímicos, y decidir siempre considerando una evaluación integral (4).

CONCLUSIONES

Los estrógenos, aunque son el medicamento de primera línea para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, sólo deben administrarse según el perfil de riesgo tras una explicación completa de sus riesgos y beneficios y, posterior a una valoración clínica exhaustiva. Los bifosfonatos son excelentes para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, con un buen perfil de seguridad. El raloxifeno también disminuye el riesgo de fracturas y ofrece beneficios extraóseos como la reducción del riesgo cardiovascular y cáncer mamario. Es importante el desarrollo de nuevos agentes que promuevan la formación ósea concomitante a la reducción del número de fracturas clínicas, los cuales pudieran interesar citoquinas o proteínas óseas morfogenéticas.

De acuerdo con Puertas Abreu (85), se recomienda un equipo interdisciplinario para manejar a las pacientes con osteoporosis, que puede abarcar al ginecólogo, endocrinólogo, reumatólogo, fisiatra, psiquiatra y al reumatólogo, entre otros.

REFERENCIAS

1. Yabur JA. Epidemiología de la menopausia en Venezuela. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca;1999.p.1-14.
2. Yabur JA. El ginecólogo y la osteoporosis. Clin Med HCC 1997;2:67-73.
3. Oficina Central de Estadística e Informática (OCEI). Venezuela: Estimaciones y Proyecciones de Población, 1950-2035. Caracas; 1995.
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. J Am Med Assoc 2001;285:785-795.
5. Murrillo-Urbe A, Delezé-Hinojosa M, Aguirre E, Villa A, Calva J, Cons F. Osteoporosis en la mujer posmenopáusica mejicana. Magnitud del problema. Estudio multicéntrico. Ginecol Obstet Méx 1999;67:227-233.
6. Parfitt AM. Bone remodeling and bone loss: Understanding the pathophysiology of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol 1993;30:789-811.
7. Weisinger JR. Avances recientes en el conocimiento de la fisiopatología de la osteoporosis. VITAE, Acad Biomed Dig 2003;14:1-7.
8. Yabur JA. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.269-278.
9. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med 2003;348:518-529.
10. Arreaza Padilla R, Arreaza Cardier R. Patogenia de la osteoporosis. Gac Méd Caracas 2002;110:453-464.
11. Rengifo RA. Ejercicio y salud del hueso. Rev Ecuador Ginecol Obstet 1998;5:261.
12. Heaney RP, Recker RR, Saville PP. Menopausal changes in calcium balance performance. J Lab Clin Med 1978;92:953-963.
13. Aular A, Lizaso de García M. Osteoporosis. An Venez Nut 1988;1:99-107.
14. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factor affecting the risk for kidney stones in women. Ann Int Med 1997;126:497-504.
15. Eastell R, Calvo MS, Burritt MF, Offord KP, Russell RG, Riggs BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1992;74:487-494.
16. Scopacasa F, Need AG, Horowitz M, Wishart JM, Morris HA, Nordin BE. Effects of dose and timing of calcium supplementation on bone resorption in early menopausal women. Horm Metab Res 2002;34:44-47.
17. Conference NC. Optimal calcium intake. NIH consensus development panel on optimal calcium intake. JAMA 1994;272:1942-1948.
18. El-Hajj Fuleihan G, Deeb M. Hypovitaminosis D in a sunny country. N Engl J Med 1999;340:1840-1841.
19. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kataja JM, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int 1992;51:105-110.
20. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002;359:2018-2026.
21. Febres Balestrini F. Reemplazo hormonal en la menopausia. Rev Obstet Ginecol Venez 1994;54:165-168.
22. Marx CW, Dailey GEI, Cheney C, Vint VC, Muchmore DB. Do estrogens improve bone mineral density in osteoporotic women over age 65? J Bone Miner Res 1992;7:1275-1279.
23. Yabur JA. El ginecólogo y la osteoporosis: objetivos y manejo clínico. Rev Ecuador Ginecol Obstet 1998;5:257-260.
24. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. from the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.
25. Group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and Benefits of estrogens plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002;288:321-333.

26. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson R, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.
27. Grady D. Postmenopausal hormones therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003;348:1835-1836.
28. Molina Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:229-233.
29. Fleisch H. Biphosphonates: Mechanisms of action. *Endocrinol Rev* 1998;19:80-100.
30. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, Bell N, Davidson M, Downs RW, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:720-726.
31. Mitchell DY, Eusebio RA, Sacco-Gibson NA, Pallone KA, Kelly SC, Nesbitt JD, et al. Dose-proportional pharmacokinetics of risedronate on single-dose oral administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:258-265.
32. Herd RJM, Balena R, Blake GM, Ryan JP, Fogelman I. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: A 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997;103:92-99.
33. Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, McClung MR, Wasnich RD, Gilchrist NL, et al. for the Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. Alendronate in early postmenopausal women: Effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;95:1492-1497.
34. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, et al. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Int Med* 1998;128:253-261.
35. Hosking D, Chilvers CED, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. *N Engl J Med* 1998;338:485-492.
36. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000;12:1-12.
37. Brumsen C, Papapoulos SE, Lips P, Geelhoed-Duijvestijn PH, Hamdy NA, Landman JO, et al. Daily oral pamidronate in women and men with osteoporosis: A 3-year randomized placebo-controlled clinical trial with a 2-year open extension. *J Bone Miner Res* 2002;17:1057-1064.
38. Ryan PJ, Blake GM, Davie M, Haddaway M, Gibson T, Fogelman I. Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: A 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety. *Osteoporos Int* 2000;11:171-176.
39. Heijckmann AC, Juttman JR, Wolffenbuttel BH. Intravenous pamidronate compared with oral alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Neth J Med* 2002;60:315-319.
40. Fogelman I, Ribot R, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. For the BMD-MN Study Group. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: Results from a multinacional, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-1900.
41. Riis BJ, Ise J, von Stein T, Bagger Y, Christiansen C. Ibandronate: A comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:1871-1878.
42. Dooley M, Balfour JA. Ibandronate. *Drugs* 1999;57:101-108.
43. Ravn P. Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan Med Bull* 2002;49:1-18.
44. Doggrel SA. Zoledronate once-yearly increases bone mineral density—implications for osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1007-1009.
45. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-661.
46. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-951.
47. Bauer DC. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: A comprehensive review. *Osteoporos Int* 2003;14:273-282.
48. Funkhouser HL, Adera T, Adler RA. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on bone mineral density. *J Clin Densitom* 2002;5:151-158.
49. Sirola J, Sirola J, Honkanen R, Kröger H, Jurvelin JS, Mäenpää P, et al. Relation of statin use and bone loss: A prospective population-based cohort study in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002;13:537-541.
50. Albertazzi P, Coupland K. Polyunsaturated fatty acids. Is there a role in postmenopausal osteoporosis prevention? *Maturitas* 2002;42:13-22.
51. Das UN. Essential fatty acids as possible mediators of the actions of statins. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65:37-40.
52. Sun D, Krishnan A, Zaman K, Lawrence R, Bhattacharya A, Fernandes G. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 2003;18:1206-1216.
53. Kettler DB. Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss? *Altern Med Rev* 2001;6:61-67.
54. Kruger MC, Coetzer H, de Winter R, Gericke G, van Papendorp DH. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10:385-394.

55. Tang B, Markiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurpide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;45:345-353.
56. Zarate A, Hernandez M, Ochoa R, Santos A. Investigación clínica con tibolone en terapia de reemplazo posmenopáusica. *Ginecol Obstet Méx* 1996;64:47-50.
57. Fisher B, Constantino JP, Wickertm DL. Tamoxifene for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
58. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al, for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645.
59. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, et al, for the MORE investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857.
60. Cummings SR, Eckert SE, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
61. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: A randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214-218.
62. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-1565.
63. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Komitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-395.
64. Yabur JA. Osteoporosis posmenopáusica: tratamiento a largo plazo con calcitonina y calcio. *Arch Venez Farmacol Terap* 1989;8:51-55.
65. Silverman SL, Chesnut C, Andriano K. Salmon calcitonin nasal spray (NS-CT) reduces risk of vertebral fractures (VF) in established osteoporosis and has continued efficacy with prolonged treatment. *Bone* 1998;23:174.
66. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-209.
67. Polatti F, Perotti F, Angelini GP, Vassellatti D, Rapisardi I. Effects of salmon calcitonin suppositories in the prevention of bone loss in oophorectomized women. *Maturitas* 1993;18:73-76.
68. Cosman F, Lindsay R. Is parathyroid hormone a therapeutic option for osteoporosis? *Calcif Tissue Int* 1998;62:475-480.
69. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-1441.
70. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539-543.
71. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322:802-809.
72. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, et al. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12.
73. Yabur JA. Menopausia. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana*. Caracas: Editorial Ateproca;1995.p.235-289.
74. Carranza Lira S, Murillo Uribe A. Tratamiento de la osteoporosis. En: Carranza Lira S, editor. *Atención integral del climaterio*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997.p.291-310.
75. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill patients. *N Engl J Med* 1999;341:785-792
76. Moscarini M, Patacchiola F, Spacca G, Palermo P, Caserta D, Valenti M. New perspectives in the treatment of postmenopausal osteoporosis: ipriflavona. *Gynecol Endocrinol* 1994;8:203-207.
77. Kropotov AV, Kolodnyak OL, Koldaev VM. Effects of Siberian ginseng extract and ipriflavone on the development of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:252-254.
78. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001;285:1482-1488.
79. Katase K, Kato T, Hirai Y, Hasumi K, Chen JT. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: A randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int* 2001;69:73-77.
80. Ravaud P, Reny JL, Giraudeau B, Porcher R, Dougados M, Roux C. Individual smallest detectable difference

- in bone mineral density measurements. *J Bone Mineral Res* 1999;14:1449-1456.
81. Farías R, Rojas S, Sequera M, Martínez D, Ramos J, Riera G. Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo: fosfatasa alcalina y cociente calcio/creatinina urinarios en menopáusicas aparentemente sanas, fumadoras y no fumadoras. *Salus* 2000;3:40-43.
 82. Lapco L, Rodríguez Felice ZC, Vázquez González LM. La densitometría ósea y su importancia clínica en el desde medicina interna del Hospital de Clínicas Caracas. *Clín Méd HCC* 2001;6:44-49.
 83. Nieto Andueza E. La osteoporosis como problema de salud pública. *Cent Méd* 1998; 43:36-38.
 84. Agüero O. Estudios sobre climaterio y menopausia en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1997;57:125-132.
 85. Puertas Abreu E. Osteoporosis. *Rev Méd Oriente* 1992;3:20-23.
-

“Noticia de publicación duplicada”

“La publicación de los mismos datos de una investigación en dos o más revistas (publicación duplicada o redundante) es una práctica que no sirve a los intereses de la comunidad médica. Virtualmente todas las revistas médicas tienen políticas contra la publicación duplicada y, de acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, las infracciones significantes deben ser reportadas a los lectores. Nosotros lo hacemos ahora con respecto a un artículo de Park y col. publicado el 17 de abril de 2003 en esta Revista.

El estudio Park y col. (*N Engl J Med* 2003;348:1537-1545) comparaba el dilatador coronario cubierto con paclitaxel con dilatador no cubierto para la prevención de la reestenosis en 250 pacientes con enfermedad coronaria. En un subgrupo de 81 pacientes descritos en el manuscrito enviado por Park y col. a la Revista fueron hechos procedimientos de ultrasonido intravascular para reevaluar la extensión de la reestenosis. Más tarde descubrimos que los hallazgos del ultrasonido intravascular en estos 81 pacientes habían sido

publicados en *Circulación* (2003;107:517-520) febrero 2003 y que los dos manuscritos habían estado bajo revisión simultáneamente en las dos revistas. Park y col. habían sido explícitamente informados acerca de nuestra política contra las publicaciones redundantes, pero ellos nunca nos dijeron acerca de la existencia de otro manuscrito, aun después de haber sido aceptado para publicación. Además, su artículo en *N Engl J Med* no cita el artículo del *Circulation*.

Como señala el Comité de editores de *Revistas Médicas*, la publicación duplicada en contraria a “las leyes internacionales de derechos de autor, conducta ética, y al uso costo-efectivo de los recursos”. Informamos a nuestros lectores de la presente infracción como un recordatorio a la comunidad investigadora de nuestra política sobre publicación duplicada de datos, cuestión que nosotros y otras revistas médicas tomamos muy seriamente” (Curfman GD, Morrisey S, Drazen JM. *N Engl J Med* 2003;348:2254)”. (Nota: los firmantes son editores de *N Engl J Med*).